

16/5/5  
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

002234146

WPI Acc No: 1979-33335B/197918

3-Furyl-carbonylthio pyrrolidine-2-carboxylic acid cpds. - with  
antihypertensive activity

Patent Assignee: SANDOZ SA (SANO )

Number of Countries: 012 Number of Patents: 012

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
BE 871574	A	19790426				197918 B
<del>DE 2845499A</del>	A	19790503				197919
GB 2006781	A	19790510				197919
NL 7810595	A	19790502				197920
DK 7804673	A	19790521				197924
SE 7810893	A	19790605				197925
FI 7803189	A	19790629				197930
FR 2407204	A	19790629				197931
JP 54081266	A	19790628				197932
PT 68707	A	19790920				197941
ZA 7806081	A	19800428				198030
US 4261895	A	19810414				198118

Priority Applications (No Type Date): CH 7713153 A 19771028

Abstract (Basic): BE 871574 A

Cyclic amino-acid amides of formula (I) and their salts, when R1 = H are new: (where R = H, 3-7C cycloalkyl, 2-5C alkyl monosubst. by a hydroxy gp which is sepd from the carbonylthio gp. by 2C atoms, phenyl or 7-11C phenylalkyl (each phenyl gp. may have 1 or 2 substituents chosen from F, Cl, Br and 1-4C alkyl or 1,2 or 3, 1-4C alkoxy substituents), furyl benzo (b) furyl, thienyl, benzo(b)thienyl, pyridyl, quinolyl, isoquinolyl, 2 or 3-pyrrolyl or indolyl except 1-indolyl, R1, R2 independently = H or 1-4C alkyl, A = ethylene opt. mono-subst. by a hydroxy gp. methylene or trimethylene and n = 0, 1 or 2). The cpds. may be the optical isomers, racemic mixts. or diastereoisomers.

(I) are antihypertensives which are administered orally, parenterally or rectally in daily doses of 50-1000 mg as several unit doses of 1-100 mg. The cpds. may be used therapeutically or prophylactically.

Title Terms: FURYL; CARBONYL; THIO; PYRROLIDINE; CARBOXYLIC; ACID; COMPOUND  
; ANTIHYPERTENSIVE; ACTIVE

Derwent Class: B03

International Patent Class (Additional): A61K-031/40; C07D-207/16;

C07D-227/06; C07D-403/12; C07D-405/12; C07D-409/12

File Segment: CPI

⑤

Int. Cl. 2:

**C 07 D 405/12**

⑤ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 D 403/12

C 07 D 408/12

C 07 D 227/06

A 61 K 31/40

A 61 K 31/435

**DEUTSCHES PATENTAMT**



**DE 28 45 499 A 1**

①

# **Offenlegungsschrift 28 45 499**

②

Aktenzeichen: P 28 45 499.1

③

Anmeldetag: 19. 10. 78

④

Offenlegungstag: 3. 5. 79

⑥

Unionspriorität:



28. 10. 77 Schweiz 13153-77

⑧

**Bezeichnung: Alkanoylprolin-Derivate und deren Homologen, ihre Herstellung und Verwendung**

⑨

**Anmelder: Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach**

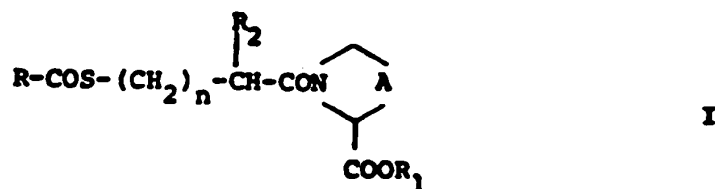
⑩

**Erfinder: Wiskott, Erik, Dr., Bottmingen (Schweiz)**

**IE 28 45 499 A 1**

Ansprüche:

3/ Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen  
der Formel I



worin

- 5 R a) Wasserstoff,  
b) Cycloalkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen,  
c) durch Hydroxy monosubstituiertes Alkyl mit 2-5  
Kohlenstoffatomen, mit der Massnahme, dass die  
Hydroxygruppe durch mindestens 2 Kohlenstoffatome  
10 von der Carbonylthiogruppe entfernt ist, an die  
R gebunden ist,  
d) im Phenylring durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoff-  
atomen und/oder Halogen mit einer Ordnungszahl  
von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden  
15 disubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl mit  
7-11 Kohlenstoffatomen, oder im Phenylring durch

↓

2845499

Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen mono- oder gleich  
oder verschieden di- oder gleich oder verschieden  
trisubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl mit  
7-11 Kohlenstoffatomen, oder

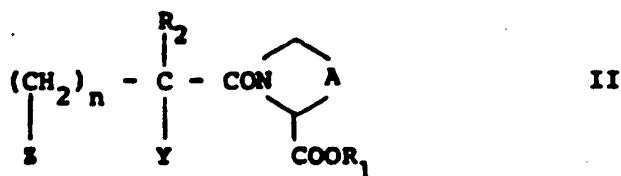
- 5 e) Furyl, Benzo[b]furyl, Thienyl, Benzo[b]thienyl,  
Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, 2- oder 3-Pyrrolyl  
oder Indolyl mit der Ausnahme von 1-Indolyl  
bedeutet,

10  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl  
mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

A für Methylen, Trimethylen oder gegebenenfalls durch  
Hydroxy monosubstituiertes Äthylen steht, und

n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

15 und, falls  $R_1$  Wasserstoff bedeutet, ihrer Salze, dadurch  
gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II,



worin  $R_1$ ,  $R_2$  und A obige Bedeutung besitzen und

entweder i) n die Zahl 0, 1 oder 2, Y Wasserstoff und Z  
eine Abgangsgruppe,

oder ii) n die Zahl 1, und Y und Z zusammen eine  
20 Bindung bedeuten,

mit Verbindungen der Formel III,



909818/0766

worin R obige Bedeutung besitzt,  
umsetzt, und die so erhaltenen Verbindungen der Formel I  
in freier Form oder, falls  $R_1$  Wasserstoff bedeutet,  
gegebenenfalls in Salzform gewinnt.

5        2.        Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
dass man die (2S)-1-[(2RS)-3-(2-Furancarbonylthio)-2-  
methylpropanoyl]-2-pyrrolidincarbonsäure gewinnt.

10       3.        Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeich-  
net, dass man die (2S)-1-[(2S)-3-(2-Furancarbonylthio)-2-  
methylpropanoyl]-2-pyrrolidincarbonsäure gewinnt.

4.        Verbindungen der Formel I, worin R,  $R_1$ ,  $R_2$ , A  
und n die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen  
und, falls  $R_1$  Wasserstoff bedeutet, ihre Salze.

15       5.        Die (2S)-1-[(2RS)-3-(2-Furancarbonylthio)-2-  
methylpropanoyl]-2-pyrrolidincarbonsäure und ihre Salze.

6.        Die (2S)-1-[(2S)-3-(2-Furancarbonylthio)-2-  
methylpropanoyl]-2-pyrrolidincarbonsäure und ihre Salze.

20       7.        Heilmittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie  
Verbindungen der Formel I bzw., falls  $R_1$  Wasserstoff  
bedeutet, gegebenenfalls ihre physiologisch verträg-  
lichen Salze enthalten.

2845499

SANDOZ-PATENT GmbH.

4

Case 100-4919

Lörrach

ALKANOYLPROLIN-DERIVATE UND DEREN HOMOLOGEN,  
IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

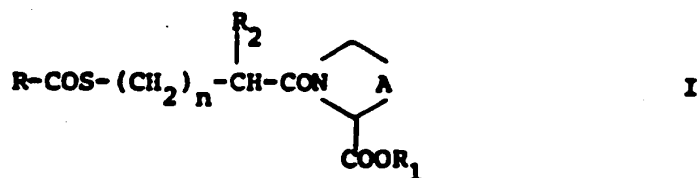
909818/0766

2845499

ALKANOYLPROLIN-DERIVATE UND DEREN HOMOLOGEN ,  
IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

Die Erfindung bezieht sich auf 1-Alkanoylprolin-Derivate und deren Homologen.

5 Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I,



worin

- R a) Wasserstoff,  
b) Cycloalkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen,  
c) durch Hydroxy monosubstituiertes Alkyl mit 2-5  
10 Kohlenstoffatomen, mit der Massnahme, dass die  
Hydroxygruppe durch mindestens 2 Kohlenstoffatome  
von der Carbonylthiogruppe entfernt ist, an die  
R gebunden ist,  
d) im Phenylring durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoff-  
15 atomen und/oder Halogen mit einer Ordnungszahl  
von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden

909818/0766

2845499

disubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl mit  
7-11 Kohlenstoffatomen, oder im Phenylring durch  
Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen mono- oder gleich  
oder verschieden di- oder gleich oder verschieden  
5 trisubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl mit  
7-11 Kohlenstoffatomen, oder

e) Furyl, Benzo[b]furyl, Thienyl, Benzo[b]thienyl,  
Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, 2- oder 3-Pyrrolyl  
oder Indolyl mit der Ausnahme von 1-Indolyl  
10 bedeutet,

$R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl  
mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

A für Methylen, Trimethylen oder gegebenenfalls durch  
Hydroxy monosubstituiertes Äthylen steht, und

15 n die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet.

In einer Gruppe von Verbindungen besitzt R die Bedeutung  
a); in einer anderen Gruppe die Bedeutung b); in einer  
anderen Gruppe c); in einer anderen Gruppe d); in einer  
anderen Gruppe e); in einer anderen Gruppe Furyl; in  
20 einer anderen Gruppe Benzo[b]furyl; in einer anderen  
Gruppe Thienyl; in einer anderen Gruppe Benzo[b]thienyl;  
in einer anderen Gruppe Pyridyl; in einer anderen  
Gruppe Chinolyl; in einer anderen Gruppe Isochinolyl;  
in einer anderen Gruppe Pyrrolyl; und in einer anderen  
25 Gruppe Indolyl.

R besitzt vorzugsweise die Bedeutung d) oder e), insbesondere e).

$R_1$  bedeutet vorzugsweise Wasserstoff.  $R_2$  steht vorzugs-  
weise für Alkyl. A bedeutet vorzugsweise gegebenenfalls  
substituiertes, insbesondere unsubstituiertes Äthylen.

n steht vorzugsweise für die Zahl 1.

909818/0766



2845499

5 Cycloalkyl enthält vorzugsweis 3,5 oder 6, insbesond r  
5 oder 6 Kohlenstoffatome. Durch Hydroxy monosubstitu-  
iertes Alkyl enthält vorzugsweise 2 oder 3, insbesondere  
2 Kohlenstoffatome. Besitzt R Bedeutung c), so steht  
die Hydroxygruppe vorzugsweise endständig.

10 Phenylalkyl enthält vorzugsweise 6 oder 7, insbesondere  
6 Kohlenstoffatome. Enthält Phenylalkyl mehr als 8 Kohlen-  
stoffatome, so ist es vorzugsweise verzweigt im Alkylen-  
teil, insbesondere in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe,  
an die R gebunden ist, und bedeutet vorzugsweise  
-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> oder -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Ist Phenyl oder  
Phenylalkyl monosubstituiert, so steht der Substituent  
vorzugsweise in 4-Stellung. Ist es disubstituiert, so  
stehen die Substituenten vorzugsweise in 3- und 4-Stellung.  
15 Ist es trisubstituiert, so stehen die Substituenten  
vorzugsweise in 3-, 4- und 5-Stellung. Ist es di- oder  
trisubstituiert, so sind die Substituenten vorzugsweise  
identisch. Steht R für di- oder trisubstituiertes Phenyl,  
so ist vorzugsweise mindestens eine der Stellungen 2-  
20 und 6- unsubstituiert. Alkyl und Alkoxy enthalten vor-  
zugsweise 1 oder 2, insbesondere 1 Kohlenstoffatom(e).  
Halogen bedeutet vorzugsweise Chlor oder Brom, insbe-  
sondere Chlor. Eine Phenyl- oder Phenylalkylgruppe ist  
zweckmässig di- oder trisubstituiert.

25 Besitzt R die Bedeutung e), so ist es vorzugsweise  
monocyclisch. Ist es bicyclisch, so ist die Bindung  
zur Carbonylthiogruppe vorzugsweise an einem Ringkohlen-  
stoffatom des heterocyclischen Teils gebunden. Enthält

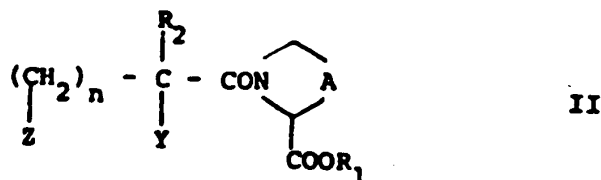
909818/0766

2845499

5 R einen fünfgliedrigen Heterocyclus, so ist die Bindung zur Carbonylthiogruppe vorzugsweise an einem dem Heteroatom benachbarten Kohlenstoffatom gebunden. Enthält R einen sechsgliedrigen Heterocyclus, so ist die Bindung zur Carbonylthiogruppe vorzugsweise an einem dem Heteroatom benachbarten oder von diesem über einem Ringkohlenstoffatom weiter entfernten Kohlenstoffatom gebunden, insbesondere an einem dem Heteroatom benachbarten Kohlenstoffatom.

10 Bedeutet A durch Hydroxy monosubstituiertes Äthylen, so ist das durch Hydroxy substituierte Kohlenstoffatom vorzugsweise durch einen Methylenrest vom Carbonyloxyrest entfernt.

15 Erfindungsgemäss gelangt man zu den Verbindungen der Formel I, indem man Verbindungen der Formel II,



worin  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und A obige Bedeutung besitzen und entweder i) n die Zahl 0, 1 oder 2, Y, Wasserstoff und Z eine Abgangsgruppe  
oder ii) n die Zahl 1 und Y und Z zusammen eine Bindung bedeuten,

20

909818/0766

2845499

mit Verbindungen der Formel III,



III

worin R obige Bedeutung besitzt,  
umsetzt.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann analog zu bekannten  
5 Methoden erfolgen. Steht Y für Wasserstoff, so wird  
es z.B. unter Bedingungen durchgeführt, die analog sind  
zu bekannten Bedingungen zur nukleophilen Substitution  
eines Amids einer Alkylcarbonsäure, die in  $\omega$ -Stellung  
10 durch eine Abgangsgruppe substituiert ist, mit einer  
Thiocarbonsäure. Geeignete Temperaturen betragen etwa  
0°C bis etwa 100°C, man arbeitet vorzugsweise bei Raum-  
temperatur. Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem  
geeigneten inerten organischen Lösungsmittel, wie Aether,  
15 Methylenchlorid, Chloroform, Benzol oder Toluol, durch-  
geführt. Zweckmässig verwendet man als Lösungsmittel  
eine Verbindung der Formel III im Ueberschuss. Die  
Thiocarbonsäure wird insbesondere in anionischer Form,  
z.B. in Alkalimetallsalzform eingesetzt. Z bedeutet  
z.B. Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder eine  
20 Gruppe  $R_2-\text{SO}_2-\text{O}-$ , worin  $R_2$  für Phenyl, TolyI oder  
niederes Alkyl steht. Z bedeutet insbesondere Chlor.

Bedeutet Y und Z zusammen eine Bindung, so verwendet  
man vorzugsweise Bedingungen, die analog sind zu be-  
kannten Bedingungen zur 1,4-Addition einer Thiocarbon-  
25 säure auf ein Acryloylderivat. Die Verbindungen der

909818/0766

2845499

Formel III werden zw eckmässig in anionischer Form, z.B. in Alkalimetallsalzform eingesetzt.

Die Verbindungen der Formel I, in denen  $R_1$  für Wasserstoff steht, können in freier Form als Säure oder in Salzform vorliegen. Aus den Verbindungen in freier Form lassen sich in bekannter Weise Salze, z.B. das Natrium-, das tert-Butylammonium- oder das Dicyclohexylammoniumsalz gewinnen und umgekehrt.

In den Verbindungen der Formel I ist das Kohlenstoffatom des Ringes, das die Carbonyloxygruppe trägt, asymmetrisch; sie können daher in racemischer Form oder in Form der entsprechenden Enantiomeren auftreten. Bevorzugt sind die Enantiomeren, in denen dieses Kohlenstoffatom die S-Konfiguration aufweist.

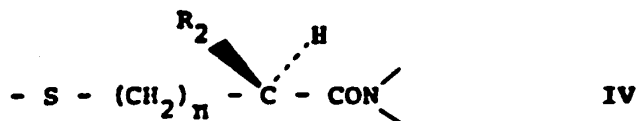
Steht A für durch Hydroxy monosubstituiertes Äthylen, so ist das Kohlenstoffatom, das die Hydroxygruppe trägt, ebenfalls asymmetrisch; die entsprechenden Verbindungen der Formel I können daher in Form von Diastereoisomeren auftreten. Falls die Hydroxygruppe dem Carbonyloxyrest benachbart ist, sind die Diastereoisomeren bevorzugt, in denen das Kohlenstoffatom, das die Hydroxygruppe trägt, die S-Konfiguration aufweist. Falls die Hydroxygruppe dem Carbonyloxyrest nicht benachbart ist, sind die Diastereoisomeren bevorzugt, in denen das Kohlenstoffatom, das die Hydroxygruppe trägt, die R-Konfiguration aufweist.

909818/0766

2845499

5 Di entsprechen den Enantiomeren bzw. Diastereoisomeren der Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise erhalten werden, z.B. durch Ausführung des erfindungsgemässen Verfahrens unter Verwendung der entsprechenden Isomeren der Verbindungen der Formel II, die ihrerseits ausgehend von den entsprechenden optisch aktiven Ausgangsmaterialien erhalten werden können.

10 Steht  $R_2$  für Alkyl, so ist das Kohlenstoffatom, das die Gruppe  $R_2$  trägt, ebenfalls asymmetrisch; die entsprechenden Verbindungen der Formel I können daher ebenfalls in Form von Diastereoisomeren auftreten. Bevorzugt sind die Diastereoisomeren, in denen das Kohlenstoffatom, das die Gruppe  $R_2$  trägt, die in Formel IV angegebene Konfiguration aufweist:



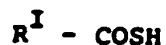
15 Die entsprechenden Diastereoisomeren der Verbindungen der Formel I können analog zu bekannten Methoden, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation eines geeigneten Salzes, z.B. des tert-Butylammonium- oder Dicyclohexylammoniumsalzes des entsprechenden Diastereoisomerengemisches oder durch Chromatographie  
20 erhalten werden.

Die Ausgangsverbindungen können analog zu bekannten Methoden erhalten werden.

909818/0766

2845499

Die Verbindungen der Formel IIIa,



IIIa

5 worin  $R^I$  die oben für R angegebene Bedeutung e) besitzt, erhält man z.B. durch Umsetzung der entsprechenden Carbonsäuren mit Chlorameisensäureäthylester und Behandlung des erhaltenen gemischten Anhydrids mit  $\text{H}_2\text{S}$ .

10 Soweit die Herstellung der Ausgangsprodukte nicht beschrieben ist, sind diese bekannt oder können nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenen oder analog zu an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

15 In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden, ohne Korrekturen. Die Bezeichnung (RS) in Bezug auf die Konfiguration am Kohlenstoffatom, das die Gruppe  $R_2$  trägt, bezieht sich auf ein etwa 1:1 Gemisch.

909818/0766

2845499

Beispiel 1: (2S)-1-[(2RS)-3-(2-Furancarbonylthio)-2-methylpropanoyl]-2-pyrrolidincarbonsäure

11,4 g (2S)-1-(2-Methyl-2-propenoyl)-2-pyrrolidincarbonsäure werden in 16,5 ml Aethanol gelöst und danach  
5 werden 10 g Furan-2-thiocarbonsäure innert 15 Minuten  
zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur  
wird die Reaktionslösung zwischen Methylenchlorid/Wasser  
(9:1) aufgenommen, die organische Phase abgetrennt und  
mit 0,5 N NaOH extrahiert. Die kombinierten wässrigen  
10 Phasen werden auf pH 4 eingestellt und zweimal mit je  
0,5 l Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen  
Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet,  
abfiltriert und eingeengt. Der Rückstand wird in  
Methylenchlorid/Aether (1:4) gelöst und mit einer  
15 ätherischen Lösung von 6 ml tert-Butylamin versetzt;  
das tert-Butylammoniumsalz der Titelverbindung kristallisiert  
aus (Smp. 132-140°) ( $[\alpha]_D^{20} = -67,3^\circ$ ; c = 2,2  
in H<sub>2</sub>O).

Nach weiterer Rekristallisierung des tert-Butylammonium-  
20 oder Dicyclohexylammoniumsalzes in bekannter Weise  
erhält man die (2S)-1-[(2S)-3-(2-Furancarbonylthio)-2-methylpropanoyl]-2-pyrrolidincarbonsäure und die  
(2S)-1-[(2R)-3-(2-Furancarbonylthio)-2-methylpropanoyl]-  
2-pyrrolidincarbonsäure.

25 Analog zu Beispiel 1 erhält man, ausgehend von den  
entsprechenden Verbindungen der Formel III und der  
Formel II, in denen, falls n die Zahl 1 bedeutet, Y und  
Z zusammen für eine Bindung stehen, und, falls n die  
Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, Y Wasserstoff und Z Chlor  
bedeuten, folgende Verbindungen der Formel I:

909818/0766

Bsp. Nr.	R	a) R <sub>1</sub>	a)* R <sub>2</sub>	A	n	Smp.
2		-H (S)	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1	dch ** 212-215°
3		-H (S)	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1	
4		-H (S)	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1	
5		-H (S)	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1	
6	Cyclo- butyl	-H (S)	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1	
7		-H (S)	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1	

dch = Dicyclohexylammoniumsalz

a) (R), (S) und (RS) beziehen sich auf die absolute Konfiguration am Kohlenstoffatom, an das die Gruppe -COOR<sub>1</sub> bzw. R<sub>2</sub> gebunden ist.

\* Jede Verbindung wird in RS-, S- und R-Form erhalten

\*\* (RS)-Form.



Die Verbindungen der Formel I in freier Form oder, falls  $R_1$  Wasserstoff bedeutet, - - - - - auch in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Salze, zeichnen sich in der pharmakologischen Prüfung durch interessante  
5 Effekte aus. Sie können daher als Heilmittel verwendet werden.

So weisen sie an der hypertonen Grollman-Ratte [Methode nach A. Grollman, Proc.Soc.Exptl.Biol. and Med. 57, (1944) 102] eine blutdrucksenkende Wirkung auf.

10 Aufgrund dieser Wirkung können sie als Antihypertensiva z.B. in der Hochdrucktherapie Anwendung finden, z.B. bei der Prophylaxe und Behandlung von Krankheitszuständen, die mit einer Störung des Renin-Angiotensin-Systems einhergehen. Besonders interessant in dieser Indication ist die Verbindung des Beispiels 1.

15 Die Erfindung betrifft auch Heilmittel, die eine Verbindung der Formel I in freier Form oder, falls  $R_1$  Wasserstoff bedeutet, gegebenenfalls auch in Form eines physiologisch verträglichen Salzes enthalten. Diese  
20 Heilmittel, vorzugsweise eine Lösung oder eine Tablette, können nach bekannten Methoden, unter Verwendung der üblichen Hilfs- oder Trägerstoffe, hergestellt werden.